

# ІНГІБІТОРИ АПФ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: СТАВИМО НА РАМІПРИЛ

**Яблучанський М.І.**

Кафедра внутрішньої медицини,  
Харківський національний університет  
ім. В.Н. Каразіна

# ПУТІВНИК

- **Ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), калікреїн-кінінова (КСС) системи та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у історичному погляді**
- Фізіологічна та патологічна дія РАСС з фокусом на тканинній РААС, значення КСС
- Якщо ІАПФ, то раміприл
- Хронічна серцева недостатність(СН) - синдром і хвороба
- ІАПФ – перші лікарські засоби при СН
- В лікуванні СН ставимо на раміприл



# РААС ТА ІАПФ У ІСТОРИЧНОМУ ПОГЛЯДІ



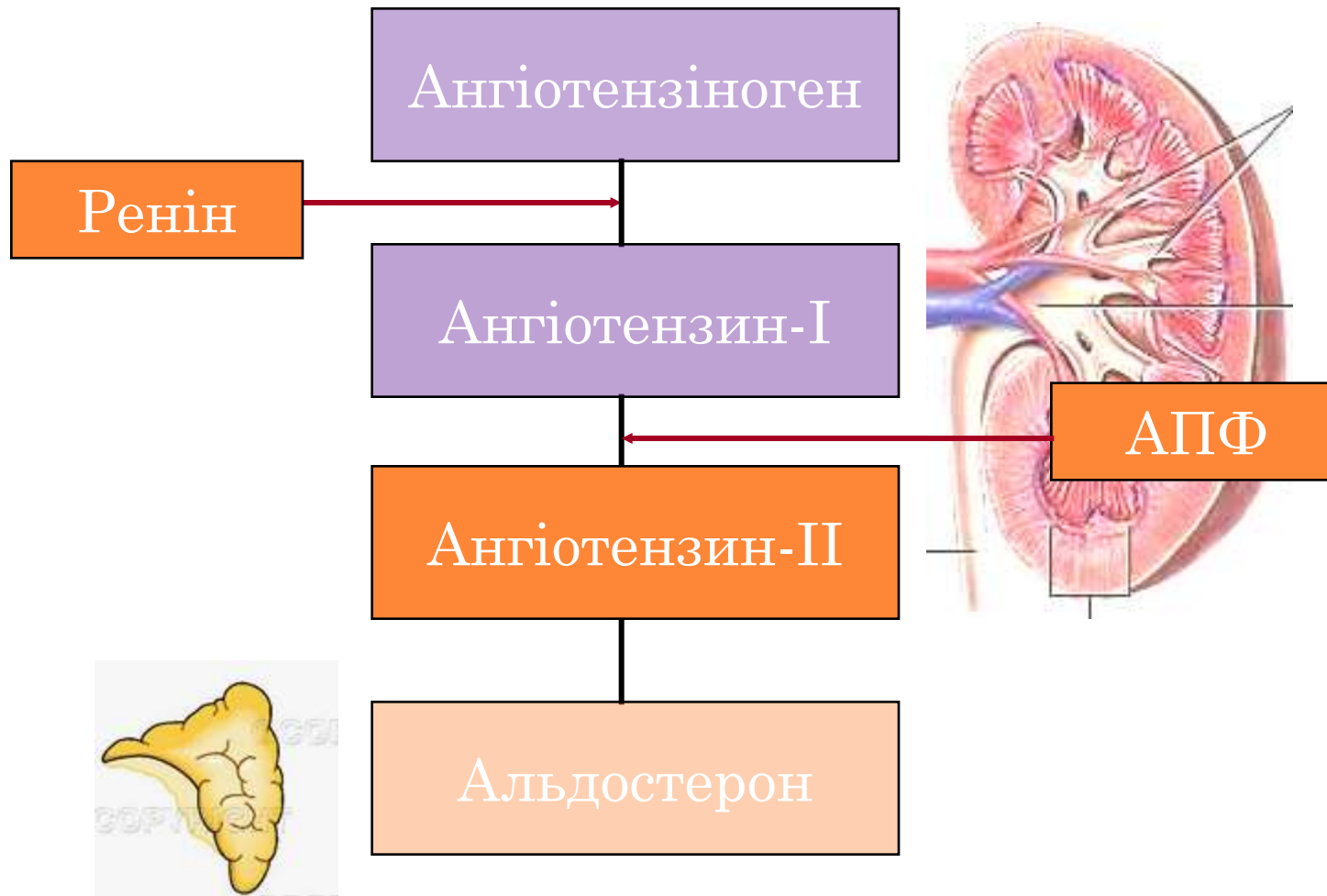
- 1836. R.Bright: зв'язок артеріальної гіпертензії із захворюваннями нирок
- 1897. R.Tigerstedt: ренін
- 1939. I.Page: ангіотензин
- 1954 – L.Skeggs: ангіотензину I (AI ) та II (AII ), допущення існування АПФ
- 1959. зв'язок ЮГА нирок з секрецією реніну
- 1971 – перший ІАПФ з яду змії *Bothrops jararaca*
- 1975 – ідентифікація АПФ і перший синтетичний ІАПФ (каптоприл)

# ПУТІВНИК

- Ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), калікреїн-кінінова (КСС) системи та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у історичному погляді
- **Фізіологічна та патологічна дія РАСС з фокусом на тканинній РААС, значення КСС**
- Якщо ІАПФ, то раміприл
- Хронічна серцева недостатність(СН) - синдром і хвороба
- ІАПФ – перші лікарські засоби при СН
- В лікуванні СН ставимо на раміприл



# РААС: КЛАСИЧНІ УЯВЛЕННЯ



# РААС: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ

## Плазмова РААС

- Системна вазоконстрикція (вивільнення адреналіну і норадреналіну) з порушенням барорефлекторної регуляції та аритмогенною дією
- ✓ Збільшення синтезу і секреції альдостерону, інгібітору активації плазміногену (РАІ-1)
- ✓ Реабсорбція натрію і води в проксимальних ниркових канальцях, втрата калію та магнію

## Тканинна РААС

- ✓ Кардіо-, органотоксичність (збільшення викиду вільних радикалів)
- ✓ Гіпертрофія кардіоміоцитів серця і гладком'язових клітин артерій
- ✓ Проліферація ендотеліоцитів та фібробластів судинної стінки
- ✓ Розростання сполучної тканини (кардіофіброз, артеріофіброз)

## Відмінності

- ✓ Циркулююча - короткострокові зміни та порушення
- ✓ Тканинна – накопичувальні довгострокові зміни та порушення



# ВІДМІННОСТІ ПЛАЗМОВОЇ ТА ТКАНИННОЇ РААС

## Циркулююча РААС



Позивний  
іотропний,  
хронотропний  
ефекти



Затримка Na,  
виведення K



Вазоконстрикція

РААС

## Тканинна РААС

Гіпертрофія  
міокарду,  
ремоделювання



Нефросклероз,  
Загибель  
клубочків

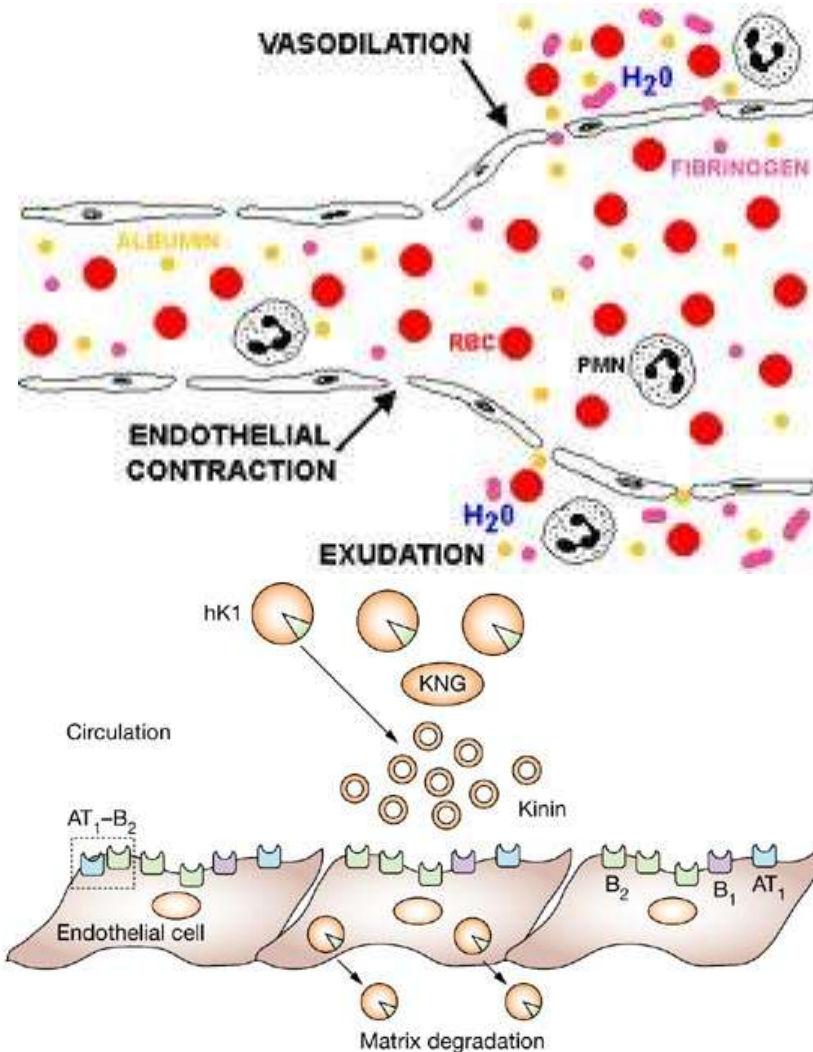


Гіпертрофія ГМК,  
ремоделювання



Активация РААС відіграє ключову роль в серцевосудинних захворюваннях, найбільший внесок тканинної РААС

# ФОКУС НА ККС: БРАДІКІНІН



- ✓ Вазоділятація з покращенням локального кровообігу та протективною дією, у тому числі в умовах гіпоксії
- ✓ підсилення натрійурезу
- ✓ Стимуляція росту капілярів
- ✓ Стимуляція синтезу й звільнення NO ендотелієм
- ✓ Гальмування звільнення норадреналіну та адреналіну
- ✓ Стимуляція чутливих нервових волокон (зокрема кашлевих)
- ✓ Зменшення звільнення глюкози печінкою, збільшення захвату тканинами з прискоренням окислення





# ТЕРЕЗИ РААС ТА ККС

Стрес,  
дістрес

Пресорна ланка  
СНС (норадреналін),  
РААС (ангітензин-II,  
альдостерон),  
ендотелін

Депресорна ланка  
Простагландини  
(Pgl2, PgE2,  
простациклін)  
калекреїн-кінінова  
система (брадікінін)



# ПУТІВНИК

- Ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), калікреїн-кінінова (КСС) системи та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у історичному погляді
- Фізіологічна та патологічна дія РАСС з фокусом на тканинній РААС, значення КСС
- **Якщо ІАПФ, то раміприл**
- Хронічна серцева недостатність(СН) - синдром і хвороба
- ІАПФ – перші лікарські засоби при СН
- В лікуванні СН ставимо на раміприл



# ФАРМАКОКІНЕТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ІАПФ ЗА L. ОРІЕ (1994) ЗІ ЗМІНАМИ ТА ДОПОВНЕННЯМИ

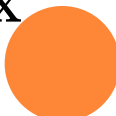
## Класи ІАПФ

I Ліпофільні ліки	II Ліпофільні проліки			III Гідрофільні засоби	IV Подвійні інгібітори металопротеаз
	IIA Від 60% ниркова елімінація	IIb Два шляхи елімінації	IIC Від 60% печінкова елімінація		
Каптоприл	Беназеприл	Моексіприл	Спіраприл	Лізіноприл	Алатріоприл
Алацеприл	Квінаприл	Раміприл	Трандолаприл	Лібензаприл	Міксанприл
Альтіоприл	Періндоприл	Фозіноприл		Церонаприл	Омапатрил омапатрилат
	Цілазаприл				
	Еналаприл				

# ГОЛОВНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ІАПФ

Препарат	Біодоступність, %	Зв'язок з білками плазми, %	Період напівжиття, годин
Беназеприл	17-28	95-97	21-22
Каптоприл	75-90	30	2-6
Квінаприл	30-50	95-97	1-3
Лізіноприл	6-60	5-10	7-13
Моексіприл	22	70-72	10
Періндоприл	65-95	20	27-33
<b>Раміприл</b>	<b>55-65</b>	<b>56</b>	<b>23-48</b>
Спіраприл	28-69	89	40
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24
Фозіноприл	32	95	12-15
Еналаприл	40	50	2-11

# СЕРЦЕВОСУДИННІ ЕФЕКТИ ІАПФ

- Системна артеріальна та венозна вазоділятація
  - Зворотній розвиток гіпертрофії та фіброзу міокарда з запобіганням ділятації лівого шлуночка (кардіопротекція)
  - Зворотній розвиток гіпертрофії гладком'язових клітин артерій з потенціюванням ендотелій залежної вазоділятації (вазопротекція)
  - Покращення локального кровообігу в різних органах і системах
  - Притоішемичная дія при гострій ішемії міокарду (кардіопротекція)
  - Цитопротекція (збереження макроергічних фосфатів і цитозольних ферментів в клітинах) в різних умовах
  - Потенціювання судиннорозширюючої дії нітровазоділятаторів зі збереженням чутливості до нітратів
- 

# НИРКОВІ ЕФЕКТИ ІАПФ

- Збільшення натрійурезу і диурезу, затримка калію в організмі (калійберігаюча дія)
- Вазоділятація аферентних і еферентних артеріол ниркових клубочків при зниженні тиску в капілярах клубочків і збільшенні кровотоку в мозковому шарі нирок (ниркопротекція)
- Зменшення розмірів пор в клубочковому фільтрі в результаті скорочення та гальмування проліферації мезангіальних та епітеліальних клітин (нирко протекція)
- Зменшення синтезу компонентів мезангіального матриксу (ниркопротекція)
- Гальмування міграції моноцитів/макрофагів.



# НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ЕФЕКТИ ІАПФ

- Зниження утворення ангіотензину II, III, IV зі зниженням активації РААС
- Зниження синтезу і секреції альдостерону
- Зниження активності СНС з підвищенням - ПСНС
- Відновлення барорефлекторних механізмів серця і судин
- Зменшення вивільнення аргінін-вазопресину (антидіуретичного гормону)
- Збільшення синтезу ангіотензину з вазоділятуючою та натрійуретичною дією
- Накопичення брадікініну і інших кінінів в крові і тканинах з потенціюванням ККС
- Збільшення вивільнення оксиду азота, простацикліну та простагландину  $E_2$  в тканинах
- Збільшення вивільнення тканинного активатора плазміногену та зменшення - інгібітора активатора плазміногену 1-го типу з підвищенням фібринолітичної активності крові
- Зниження секреції ендотеліну-1
- Підвищення рівня передсердного натрійуретичного пептиду крові та міокарду



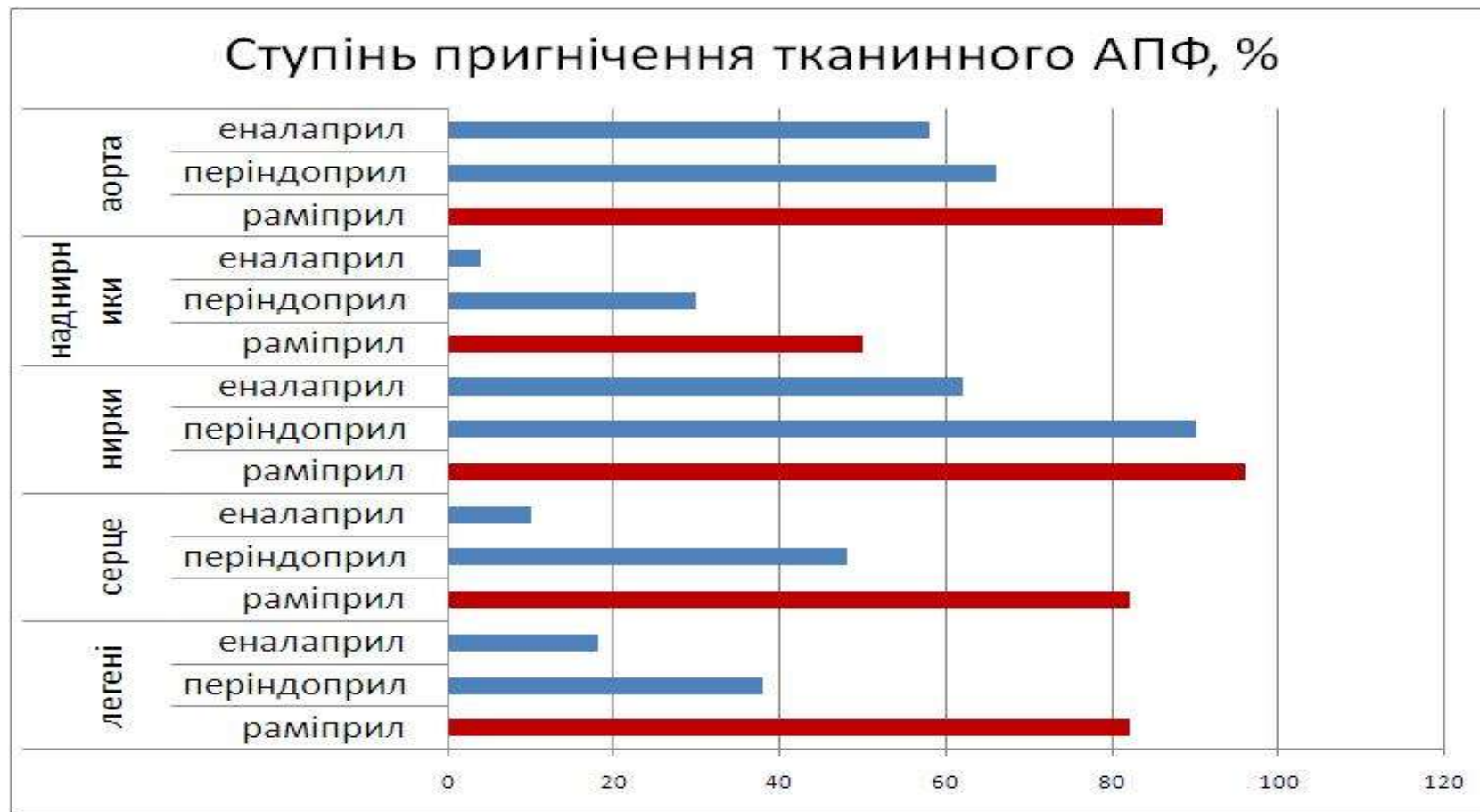
## ІНШІ ЕФЕКТИ ІАПФ

- Покращення метаболізму глюкози за рахунок підвищення чутливості периферійних тканин до дії інсуліну
- Антиатерогенна дія
- Протизапальна дія
- Протипротеїнурична дія
- Інше





# РАМІПРИЛ БЕЗУМОВНИЙ ЛІДЕР СЕРЕД ІАПФ



- раміприл у 47 разів сильніше каптоприлу пригнічує АПФ
- раміприл у 7 разів сильніше еналаприлу пригнічує АПФ

# ПУТІВНИК

- Ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), калікреїн-кінінова (КСС) системи та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у історичному погляді
- Фізіологічна та патологічна дія РАСС з фокусом на тканинній РААС, значення КСС
- Якщо ІАПФ, то раміприл
- **Хронічна серцева недостатність(СН) - синдром і хвороба**
- ІАПФ – перші лікарські засоби при СН
- В лікуванні СН ставимо на раміприл



# ВИЗНАЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (СН)

- Клінічний синдром і навіть хвороба, що розвивається в при захворюваннях серця та / або з залученням серця, і обумовлений нездатністю серця адекватно забезпечувати гемодинамічні потреби організму
- Причиною є структурне ремоделювання серця, що залучає кровообіг, нейрогуморальну регуляцію, інші органи і системи, і яке пов'язане з їх перебудовою (читай, ремоделюванням)
- Характерні ознаки - модифікація власного «Я», задишка, втомлюваність, зниження фізичної та суспільної активності, набряки, інш. зі зниженням якості і тривалості життя пацієнта



# СН в МКБ 10 БІЛЬШЕ НІЖ КЛІНІЧНИЙ СИНДРОМ

## Інші хвороби серця (I30-I52)

I50 Серцева недостатність

I50.0 Застійна серцева недостатність

I50.1 Лівошлуночкова недостатність

I50.9 Серцева недостатність неуточнена

*Доки СН «під хворобою»,  
доти вона клінічний синдром,  
як починає грати першу скрипку - хвороба*



## СН ЗНАЧНО ЧАСТІША, НІЖ УЯВЛЯЄМО

- У європейській популяції поширеність становить 0,4-2,0% з тенденцією збільшення внаслідок неухильного постаріння населення
- Якщо враховувати асимптоматичну дисфункцію лівого шлуночка (АДЛШ), вона зростає більше, ніж у 3 рази
- На загальному прийомі у лікаря не менше, ніж у 6 зі 100 пацієнтів має місце СН



# СН ПОЧИНАЄТЬСЯ ВІД СВОГО РИЗИКУ

## Класифікація Стражеска-Василенка

I - початкова, проявляється при фізичному навантаженні

II - виражена, при фізичному навантаженні і в спокої без значних порушень інших органів

A - з помірним порушенням кровообігу

B - з глибоким порушення кровообігу

III - кінцева, з важкими порушеннями кровообігу і його наслідками з боку інших органів і систем

## Класифікація АСС / АНА

A – високий ризик розвитку СН без структурних порушень серця

B - структурні порушення серця без клінічних ознак СН

C – структурні зміни серця і клінічні ознаки СН

D-кінцева стадія СН, що вимагає спеціалізованих втручань



# СН ПОЧИНАЄТЬСЯ ВІД ВІДСУТНОСТІ ОБМЕЖЕНЬ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

## Функціональні класи (ФК) СН НУНА

- I - відсутність обмежень фізичної активності
- II - легкі обмеження фізичної активності
- III - значне обмеження фізичної активності
- IV - нездатність виконувати будь-яке фізичне навантаження без появи ознак СН



## СН: ФОКУС НА РААС

- У СН поряд з симпатичним дістресом активується РААС
- Через ангіотензин І (АТ) і альдостерон (АН) РААС активує СНС, і дістрес переходить в хронічну форму зі стійким порушенням кровообігу та появою життєнебезпечних аритмій
- РААС є ключовий гравець в запаленні з заміною скоротливого міокарду та судинних м'язів сполучною тканиною з їх сталим ремоделюванням та подальшим ускладненням СН
- Компоненти РААС стимулюють на місцевому рівні прозапальні циклооксигеназу-2, макрофагальний хемоаттрактантний протеїн-1, фактор некрозу пухлини-альфа з рекрутуванням з депо синусів кісткового мозку колонієутворюючих клітини, активують лейкоцити як проліферативний пул запалення та чинник сполучнотканинного заміщення міокарда і м'язового прошарку кров'яних судин
- В СН поряд зі зниженням функціональних можливостей почав відігравати все більшу роль зниження коефіцієнту корисної дії (к.к.д.) серця завдяки енергетичним витратам на подолання зростаючих сил в'язкопружного тертя розростаючої сполучної тканини



# ПУТІВНИК

- Ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), калікреїн-кінінова (КСС) системи та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у історичному погляді
- Фізіологічна та патологічна дія РАСС з фокусом на тканинній РААС, значення КСС
- Якщо ІАПФ, то раміприл
- Хронічна серцева недостатність(СН) - синдром і хвороба
- **ІАПФ – перші лікарські засоби при СН**
- В лікуванні СН ставимо на раміприл



# ІАПФ БЕЗПЕРЕЧНІ ЛІДЕРИ СЕРЕД ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ СН (РІВЕНЬ ДОКАЗОВАНOSTI А)

C09 засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему:

**C09A інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)**

C09B комбіновані препарати ІАПФ

C09C прості препарати антагоністів ангіотензину II,

C09D комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II

C07 блокатори альфа-і бета-адренорецепторів

C03 сечогінні препарати

C01A серцеві глікозиди



# ІАПФ РЕКОМЕНДОВАНІ ВСІМ ПАЦІЄНТАМ З СН

Призначаються ще за відсутності клінічних ознак СН, з АДЛШ, якщо ФВ менша за 45%.

Покращують якість і продовжують тривалість життя, зменшують клінічні прояви і полегшують перебіг СН

Не призначення не виправдане, має наслідками прогресування СН і підвищення ризику смерті декомпенсованих пацієнтів

Поза набрякового синдрому призначаються ізольовано як початкова терапія, та / або разом з блокаторами бета-адренорецепторів. При набряках доповнюються діуретиками

Призначення з малих доз і наступним титруванням (збільшенням до 1 разу на 2-3 доби) до рекомендованих

Призначення можливе при САТ від 90 мм рт. ст.

Слід уникати призначення нестероїдних протизапальних засобів

Протипоказання обмежуються непереносимістю, двохстороннім стенозом ниркових артерій і вагітністю



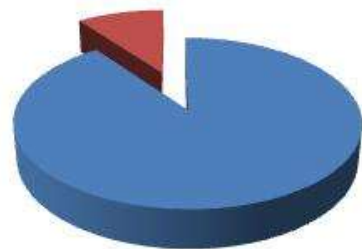
# ПУТІВНИК

- Ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС), калікреїн-кінінова (КСС) системи та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у історичному погляді
- Фізіологічна та патологічна дія РАСС з фокусом на тканинній РААС, значення КСС
- Якщо ІАПФ, то раміприл
- Хронічна серцева недостатність(СН) - синдром і хвороба
- ІАПФ – перші лікарські засоби при СН
- **В лікуванні СН ставимо на раміприл**



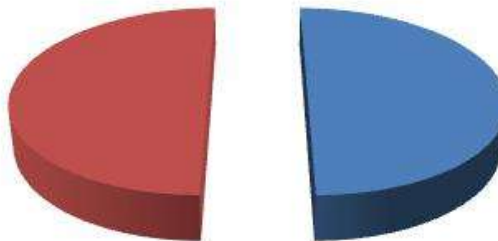
# В лікуванні СН ставимо на РАМІПРИЛ

Співвідношення тканинної і плазмової РААС



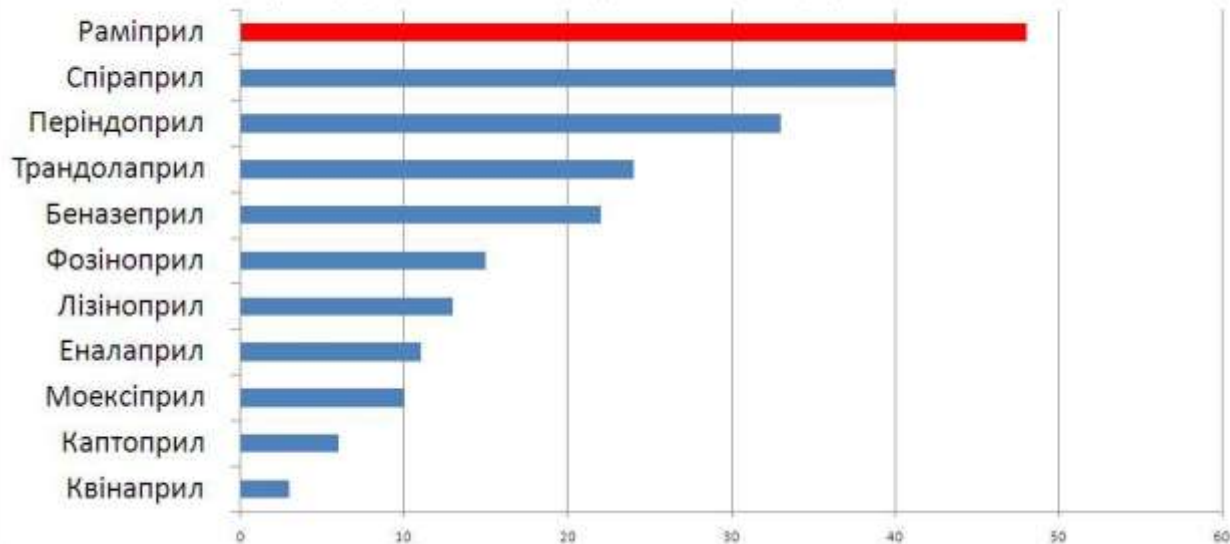
■ тканинна ■ плазмова

Шляхи елімінації раміприлу



■ нирковий ■ печінковий

Період напіввиведення в годинах



- Терапевтична мішень при СН – тканинна РААС
- Мішенню раміприлу є тканинна РААС
- Раміприл серед ІАПФ за строком терапевтичної дії має найкращий комплаєнс
- При СН раміприл серед ІАПФ не має альтернативи
- Ставимо на раміприл

# ВСІЛЯКІ СЕРЦЕВОСУДИННІ ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ УСКЛАДНЮЮТЬСЯ СН

Засоби «upstream» терапії фібриляції передсердь

- ІАПФ
- Інгібітори ангіотензинових рецепторів (ІАР)
- антагоністи альдостерону
- статини
- омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПННЖК)



# ІАПФ для СН

- Єдина група лікарських засобів, що покращують якість і тривалість життя
- Лікарські засоби, що зменшують смертність на 23% та кількість госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією СН на 35%
- Перелом в малоефективному лікуванні іншими засобами при доповненні ІАПФ



# ЯКЩО РАМІПРИЛ РАМІЗЕС

- Високоякісний раміприл від вітчизняного виробника
- Найкраща комплаєсність лікування зі збереженням кишені пацієнта
- Збагачення країни
- Цінуємо українське

